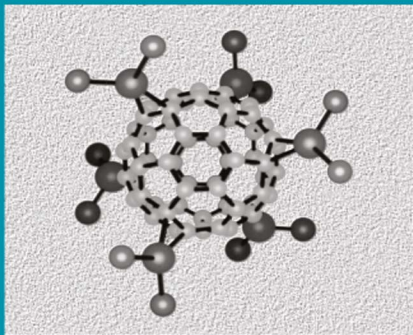


ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ ΒΑΡΒΟΓΛΗ

ΣΠΥΡΟΥ ΣΠΥΡΟΥΔΗ

ΧΗΜΕΙΑ ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ



 ΕΚΔΟΣΕΙΣ
ZHTH
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 1994

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι οργανικές ετεροκυκλικές ενώσεις έχουν αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Υπολογίζεται ότι αποτελούν περισσότερες από τις μισές των 12 περίπου εκατομμυρίων οργανικών ενώσεων που έχουν ως τώρα παρασκευαστεί. Το μεγάλο πλήθος τους επιβάλλει μια ιδιαίτερη γνωριμία μαζί τους και γι' αυτό είναι απαραίτητο ένα ξεχωριστό μάθημα, όπου βέβαια θα αναπτύσσονται γενικές κυρίως αρχές και θα εξετάζονται μητρικοί μόνο δακτύλιοι. Σ' αυτό το σημείο διαφέρει το παρόν βιβλίο από το ομότιτλο παλιότερο (N. Αλεξάνδρου, Α. Βάρβογλη και Δ. Νικολαΐδη, έκδοση 1979), στο οποίο είχε δοθεί αρκετή έμφαση στις φασματοσκοπικές ιδιότητες και στη χημική συμπεριφορά συγκεκριμένων ενώσεων με ειδικό ενδιαφέρον. Πολλές από αυτές είναι αλήθεια ότι δεν έχουν πάψει να διατηρούν τη σπουδαιότητά τους. Εντούτοις, τα νεώτερα επιτεύγματα που ήταν απαραίτητο να αναφερθούν, σε συνδυασμό με τη ρεαλιστική αντιμετώπιση της περιορισμένης έκτασης, επέβαλαν τη συγγραφή του νέου αυτού βιβλίου.

Απαλλαγμένοι πια από την «υποχρέωση» της παράθεσης αρκετών περιγραφικών στοιχείων, όπως και ορισμένων φυσικών προϊόντων, για τα οποία υπάρχει σήμερα ιδιαίτερο μάθημα, έχουμε έτσι την ευκαιρία να εισαγάγουμε νέες έννοιες και να αναφερθούμε με περισσότερες λεπτομέρειες σε ήδη γνωστές. Ενδεικτικά, παραθέτουμε τα κυριότερα σημεία από τη νέα ύλη που είναι: οι συνθετικές δυνατότητες των μικρών δακτυλίων, η πραγματεία για την αρωματικότητα, τα στερεοηλεκτρονικά φαινόμενα και η ανάπτυξη των κυκλοπροσθηκών. Δίνεται επίσης η ευκαιρία για γνωριμία με φαινόμενα και αντιδράσεις που χωρίς να είναι αποκλειστικότητα των ετεροκυκλικών ενώσεων έχουν γίνει απαραίτητα στο οπλοστάσιο των χημικών. Εδώ ανήκουν η *cis*-υποκατάσταση, τα αμφιδραστικά ιόντα, η θειόφιλη προσθήκη, οι ενώσεις του παλλαδίου, το οξυγόνο απλής κατάστασης, κ.τ.λ.

Ευελπιστούμε ότι οι φοιτητές μας θα έχουν στη διάθεσή τους ένα σύγχρονο εξειδικευμένο βιβλίο, το οποίο θα αποτελέσει τη βάση για κάποια εμβάθυνση στο γοητευτικό κόσμο των ετεροκυκλικών ενώσεων.

Οι συγγραφείς

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1: Μικροί Δακτύλιοι

1.1. Ονοματολογία.....	9
1.2. Δεσμοί και Γεωμετρία.....	10
1.3. Σύνθεση Μητρικών Δακτυλίων	11
1.3.1. Τριμελείς δακτύλιοι.....	12
1.3.2. Τετραμελείς δακτύλιοι.....	17
1.4. Φασματοσκοπικές Ιδιότητες.....	21
1.5. Χημικές Ιδιότητες.....	22
1.5.1. Επίδραση πυρηνοφίλων αντιδραστηρίων	22
1.5.2. Επίδραση ηλεκτρονιοφίλων αντιδραστηρίων	26
1.5.3. Ειδικές αντιδράσεις	28
1.6. Παράγωγα.....	30

Κεφάλαιο 2: Πενταμελείς Ετεροκυκλικοί Δακτύλιοι με Ένα Ετεροάτομο

2.1. Ονοματολογία.....	35
2.2. Αρωματικός Χαρακτήρας και Γεωμετρία	36
2.3. Φασματοσκοπικές Ιδιότητες.....	38
2.4. Σύνθεση Δακτυλίων.....	39
2.5. Χημικές Ιδιότητες.....	40
2.5.1. Αντιδράσεις από το ετεροάτομο	41
2.5.2. Αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης.....	43
2.5.3. Αντιδράσεις προσθήκης	47
2.6. Απλά Παράγωγα	51
2.7. Ινδολικά Παράγωγα.....	54
2.8. Βενζοπυρρόλιο.....	63
2.9. Πορφυρίνες	66
2.10. Δακτύλιοι με Διάφορα Ετεροάτομα	69

Κεφάλαιο 3: Πενταμελείς Αρωματικοί Δακτύλιοι με Δύο ή Περισσότερα Ετεροάτομα

3.1. Αρωματικότητα των Ετεροκυκλικών Ενώσεων.....	73
3.2. Γενικά - Ονοματολογία.....	76
3.3. Ταυτομέρεια.....	77
3.4. Δραστικότητα.....	79
3.5. 1,3 Διπολική Κυκλοπροσθήκη.....	81

3.6. Πυραζόλιο και Παράγωγα	83
3.7. Ιμιδαζόλιο.....	85
3.8. Τριαζόλια.....	88
3.9. Τετραζόλια.....	91
3.10. Οξαζόλια - Θειαζόλια	93
3.11. Ισοξαζόλια - Ισοθειαζόλια.....	98
3.12. Οξαδιαζόλια.....	102
3.13. Μεσοϊονικές Ενώσεις	105

Κεφάλαιο 4 : Εξαμελείς Ετεροκυκλικοί Δακτύλιοι

4.1. Γενικά.....	109
4.2. [4+2] Ετεροκυκλοπροσθήκη	110
4.3. Πυριδίνη και Παράγωγα.....	112
4.3.1. Πυριδίνη και αλκυλοπυριδίνες	112
4.3.2. Πυριδινοξείδιο.....	123
4.3.3. Αλογοπυριδίνες.....	127
4.3.4. Αμινοπυριδίνες.....	129
4.3.5. Υδροξυπυριδίνες	131
4.3.6. Οξέα πυριδίνης	133
4.4. Κινολίνη - Ισοκινολίνη.....	135
4.5. Οξυγονούχοι και Θειούχοι Δακτύλιοι.....	142
4.5.1. Άλατα πυριλίου.....	142
4.5.2. α-Πυρόνη.....	147
4.5.3. γ-Πυρόνη	150
4.5.4. Βενζοσυμπυκνωμένα συστήματα.....	151
4.5.5. Μη αρωματικοί οξυγονούχοι δακτύλιοι	154
4.5.6. Στερεοηλεκτρονικά φαινόμενα	155
4.5.7. Θειούχοι δακτύλιοι.....	156
4.6. Δακτύλιοι με Δύο ή Περισσότερα Ετεροάτομα	158
4.6.1. Γενικά για τις πολυαζίνες.....	158
4.6.2. Πυριμιδίνες.....	159
4.6.3. Πουρίνες.....	163
4.6.4. Άλλες διαζίνες και τριαζίνες.....	165

Κεφάλαιο 5 : Δακτύλιοι Μεγαλύτεροι των Εξαμελών

5.1. Επταμελείς Δακτύλιοι.....	169
5.1.1. Οξεπίνες.....	169
5.1.2. Θειεπίνες	170
5.1.3. Αζεπίνες	171
5.1.4. Διαζεπίνες	172
5.2. Μέσοι Δακτύλιοι - Υπερκυκλικό Φαινόμενο.....	174
5.3. Ανώτεροι Δακτύλιοι.....	174
<i>Ευρετήρια.....</i>	<i>177</i>

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΜΙΚΡΟΙ ΔΑΚΤΥΛΙΟΙ

Μικροί αποκαλούνται γενικά οι τριμελείς και τετραμελείς δακτύλιοι. Τα τελευταία χρόνια έχουν αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, από παρασκευαστική άποψη, οι μικροί δακτύλιοι με ετεροάτομα οξυγόνου, θείου και αζώτου, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι στους δακτυλίους αυτούς δε συμμετέχουν και άλλα στοιχεία. Ακραίο παράδειγμα αποτελεί ένας τριμελής δακτύλιος με τρία άτομα φωσφόρου. Το ίδιο στοιχείο σχηματίζει επίσης δακτυλίους με 4, 5 και 6 άτομα φωσφόρου. Ανάλογα ισχύουν για ετεροκυκλικές ενώσεις του πυριτίου και του κασσιτέρου.

1.1 Ονοματολογία

Ο τριμελής δακτύλιος χαρακτηρίζεται ονοματολογικά από το μόρφημα -ιο- και ο τετραμελής από το -ετ-. Αν πρόκειται για κορεσμένες ενώσεις, η κατάληξή τους είναι -άνιο, ενώ στις ακόρεστες έχουμε -ένιο. Το όνομα του δακτυλίου αρχίζει πάντα από το όνομα του ετεροατόμου συγκεκριμένο (οξα- ή οξ-, θεία- ή θει- και αζα- ή αζ-). Αν υπάρχουν περισσότερα από ένα ετεροάτομα, η σειρά προτεραιότητας, τόσο στην ονομασία όσο και στην αρίθμηση των ατόμων του δακτυλίου είναι: O, S, N. Ακολουθούν μερικά παραδείγματα:



οξιράνιο



θειετάνιο



διοξιράνιο



οξέτιο



1,3-οξαθειετάνιο

Στην περίπτωση που το ετεροάτομο είναι N, η ένωση είναι μια αμίνη ή ιμίνη και οι κατάληξεις αλλάζουν, για να μας υπενθυμίζουν το βασικό της χαρακτήρα: -ιδίνη για τον κορεσμένο τριμελή δακτύλιο και -έτη για τον ακόρεστο τετραμελή:



1-αζιρίνη



οξιαζιριδίνη



1-αζέτη



1,2,4-οξαθειαζέτη

1.2 Δεσμοί και Γεωμετρία

Οι τριμελείς δακτύλιοι αποτελούν μια παραδοξότητα ως προς το είδος των δεσμών που αναπτύσσονται, δεδομένου ότι οι εσωτερικές γωνίες C–C–C ή C–X–C είναι αναγκαστικά 60° , δηλ. πολύ μικρότερες από την «κανονική» τιμή των $109,5^\circ$ για ενώσεις με υβριδισμό sp^3 . Το μοντέλο των Coulson - Moffitt, που αγνοεί την αρχή της μέγιστη επικάλυψης των τροχιακών, αποδείχθηκε χρήσιμο για την εξήγηση των ιδιοτήτων των ενώσεων με μικρούς δακτυλίους γενικότερα. Όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα για το κυκλοπροπάνιο, οι εσωτερικές γωνίες (θ) των τροχιακών που συνδέουν τα άτομα C έχουν τιμή 106° , που σημαίνει αυξημένο p χαρακτήρα και χημική δραστηριότητα. Αντίθετα, οι γωνίες (γ) των εξωτερικών τροχιακών H–C–H είναι 116° , όσο έχει βρεθεί και πειραματικά, δηλ. έχουν μειωμένο p χαρακτήρα. Έτσι εξηγείται το γεγονός ότι στα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ του κυκλοπροπανίου τα πρωτόνια του συντονίζονται σε τιμές δ γύρω στα 0,3 ppm.

Σχηματική παράσταση των δεσμών του κυκλοπροπανίου κατά Coulson-Moffitt.

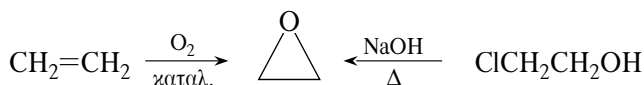
Ενώ οι τριμελείς δακτύλιοι είναι αναγκαστικά επίπεδοι, οι τετραμελείς είναι άλλοτε επίπεδοι και άλλοτε πτυχωμένοι. Το κυκλοβουτάνιο είναι πτυχωμένο, παρόλο που αυτό έχει ως επακόλουθο τη μείωση των γωνιών στους εσωτερικούς δεσμούς C–C–C (από 90° σε 88°), γιατί έτσι μειώνονται σημαντικά οι αλληλεπιδράσεις των γειτονικών υδρογόνων που ξεφεύγουν από την ενεργειακά πλούσια καλυπτική τους διαμόρφωση. Το οξετάνιο είναι επίπεδο, επειδή μεσολαβεί το ετεροάτομο του οξυγόνου, όμως το θιειετάνιο

είναι ελαφρώς πτυχωμένο (η γωνία C-S-C είναι 77°) και η σουλφόνη του είναι ακόμη περισσότερο πτυχωμένη.

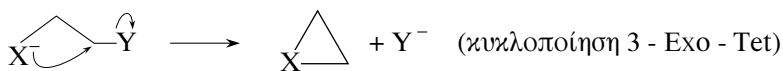
Οι αποστάσεις των δεσμών C-C στο κυκλοπροπάνιο είναι 1,53Å, ενώ στους ετεροκυκλικούς τριμελείς δακτυλίους είναι μειωμένες, από 1,47 ως 1,49Å. Οι αποστάσεις C-X διαφέρουν ελάχιστα από τα άκυκλα ανάλογα.

1.3 Σύνθεση Μητριζών Δακτυλίων

Γενικά, ο σχηματισμός ενός δακτυλίου μπορεί να γίνει με δύο κυρίως προσεγγίσεις: την ενδομοριακή κυκλοποίηση και τη διαμοριακή κυκλοπροσθήκη. Κοινά παραδείγματα είναι ο σχηματισμός του κυκλοπροπανίου από $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ και Ζη, για την πρώτη περίπτωση, και η οξείδωση του αιθυλενίου προς οξιράνιο για τη δεύτερη. Το οξιράνιο μπορεί να σχηματισθεί και με τον πρώτο τρόπο, κατά τη θέρμανση σε βασικό περιβάλλον της χλωροαιθανόλης:

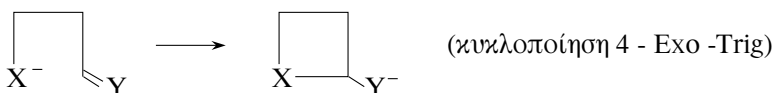


Για τις ενδομοριακές κυκλοποιήσεις ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι κανόνες του Baldwin (βλ. για μια πληρέστερη ανάπτυξη J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1976, 734). Όταν οι πρόδρομες ενώσεις είναι κορεσμένες, πρόκειται δηλ. για ενώσεις τετραεδρικού υβριδισμού (sp^3 , Tet), η κυκλοποίηση ευνοείται εφόσον σπάζει ένας δεσμός σε εξωκυκλική θέση (Exo) ως προς το δακτύλιο που σχηματίζεται. Έτσι, για τριμελείς δακτυλίους ισχύει το ακόλουθο γενικό σχήμα:

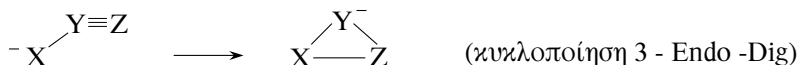


Κυκλοποιήσεις όπως η παραπάνω συμβολίζονται ως 3-Exo-Tet. Ανάλογα ισχύουν επίσης και για τους τετραμελείς δακτυλίους.

Όταν στην πρόδρομη ένωση υπάρχει διπλός δεσμός, ο οποίος με την κυκλοποίηση ανορθώνεται (δηλ. άτομο άνθρακα τριγωνικού υβριδισμού, sp^2 ή Trig), ευνοείται και πάλι η εξωκυκλική διαδικασία:



Αν όμως ο δεσμός είναι τριπλός (sp ή διγωνικός, Dig), όπως στην κυανομάδα, τότε οι κυκλοποιήσεις προς σχηματισμό μικρών δακτυλίων δεν εννοούνται για τις Exo, αλλά για τις Endo οδούς, π.χ.



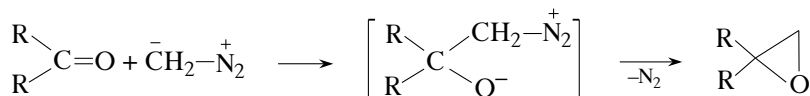
Πρακτικό αποτέλεσμα των παραπάνω είναι ότι η χλωροαλκοόλη $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ σε αλκαλικό περιβάλλον δίνει οξετάνιο (σε μικρή απόδοση), ενώ το υδροξυνιτρίλιο $\text{NC}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ δεν κυκλοποιείται. Αυτό δε σημαίνει βέβαια ότι δεν αντιδρά: σε αλκαλικό περιβάλλον θα γίνει μια διαμοριακή αντίδραση, όπου το οξυγόνο ενός μορίου θα προσβάλει το διγωνικό άνθρακα ενός άλλου μορίου, ενώ παράλληλα θα γίνει μερική υδρόλυση της κυανοομάδας.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το ενδομοριακό κλείσιμο ενός δακτυλίου είναι γενικότερα μια περίπτωση όπου συμβαίνει μείωση της εντροπίας, αφού περιορίζονται οι βαθμοί ελευθερίας του ανοικτού συστήματος. Κατά συνέπεια, συχνά οι αντιδράσεις κυκλοποίησης αυτού του τύπου παρουσιάζουν στην πράξη δυσκολίες και έχουν μικρές αποδόσεις. Η φυσική βάση των κανόνων του Baldwin, που θα έχουμε την ευκαιρία να συναντήσουμε ξανά σε άλλους δακτυλίους, αναφέρεται στις στερεοχημικές απαιτήσεις της μεταβατικής κατάστασης των κυκλοποιήσεων.

Ειδικές περιπτώσεις σχηματισμού δακτυλίων μπορεί να θεωρηθούν η διεύρυνση και η στένωση κυκλικών ενώσεων, όπως η μετάθεση Beckmann στις οξίμες των κυκλικών κετονών, που οδηγεί σε λακτάμες, με ένα ετεροκυκλικό άτομο N επιπλέον.

1.3.1 Τριμελείς Δακτύλιοι

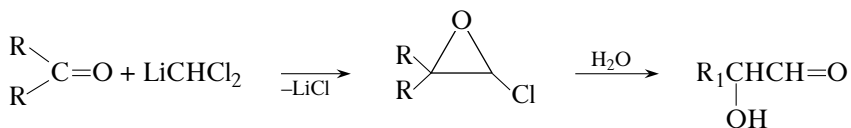
Οξυγονούχοι δακτύλιοι. Η επίδραση διαζωμεθανίου σε καρβονυλικές ενώσεις, κυρίως κετόνες, έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές περιπτώσεις για την παρασκευή οξιρανίων:



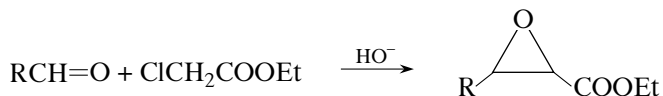
Μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι στο ενδιάμεσο δίπολο που σχηματίζεται, μια αλκυλο-ομάδα μπορεί να μετατεθεί στο άτομο άνθρακα που συνδέεται με τη διαζωονιακή ομάδα, οπότε ως παραπροϊόντα σχηματίζονται ομόλογες κετόνες, του τύπου RCOCH_2R .

Αντί του διαζωμεθανίου, μπορούμε να μεταχειριστούμε υλίδια του θείου, ιδιαίτερα τα απλούστερα $\text{Me}_2\text{S}=\text{CH}_2$ και $\text{Me}_2\text{S}(\text{O})=\text{CH}_2$, που σχηματίζονται *in situ* από τα αντίστοιχα σουλφωνιακά τους άλατα και βάσεις. Τα υλίδια αυτά δρουν με ανάλογο τρόπο, όπως το διαζωμεθάνιο, υπερέχουν όμως ως προς τις αποδόσεις, αφού δεν παρατηρείται σχηματισμός παραπροϊόντων.

Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δυνατότητα παρασκευής οξειρανικών δακτυλίων που φέρουν ένα δραστικό υποκαταστάτη, ο οποίος στη συνέχεια με άλλες αντιδράσεις μπορεί δυνητικά να δώσει νέα οξειρανικά παράγωγα. Για παράδειγμα, είναι αρκετά εύκολο να παρασκευάσουμε από κετόνες χλωρο-οξειράνια, εισάγοντας την ομάδα $-\text{CHCl}$, χρησιμοποιώντας το άλας με λίθιο του διχλωρομεθανίου· τις περισσότερες φορές τα χλωροοξειράνια δεν είναι απομονώσιμα και μετατρέπονται σε περαιτέρω προϊόντα, π.χ. με υδρόλυση δίνουν α -υδροξυαλδεΐδες, με διάνοιξη του δακτυλίου, καθώς η αρχικά σχηματιζόμενη ημιακετάλη (HO αντικαθιστά το Cl) είναι επίσης ασταθής:

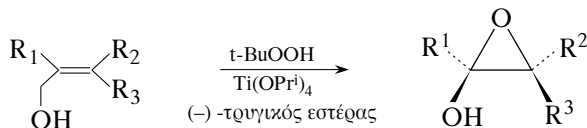


Παρόμοιο χαρακτήρα έχει και η συμπύκνωση Darzens, όπου αλδεΐδες και χλωροξικός αιθυλεστέρας αντιδρούν σε βασικό περιβάλλον για να δώσουν α -καρβαθοξυ-οξειράνια:



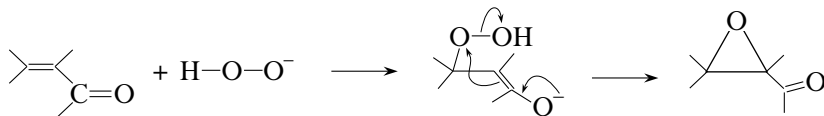
Ξεχωριστή σημασία έχει η οξείδωση αιθυλενικών παραγώγων, που γίνεται με διάφορους τρόπους και φαίνεται ότι συμβαίνει επίσης σε πολλές βιοχημικές αντιδράσεις. Για το ίδιο το αιθυλένιο υπάρχει πρόσφορη βιομηχανική καταλυτική μέθοδος, με οξειδωτικό το μοριακό οξυγόνο. Πολλά αιθυλενικά παράγωγα εποξειδώνονται, μετατρέπονται δηλαδή σε οξειράνια (ή εποξειδία, όπως ήταν το παλιό τους όνομα) κατά την επίδραση διαφόρων ενώσεων που έχουν υπεροξυ-ομάδα. Το πιο κοινό αντιδραστήριο αυτού του τύπου είναι το *m*-χλωρο-υπερβενζοϊκό οξύ, *m*-CPBA. Με τα κατάλληλα αντιδραστήρια έχει επιτευχθεί ασύμμετρη εποξειδωση (μέθοδος Sharpless). Το οξειδωτικό είναι εδώ το τριτ-βουτυλο-υδροϋπεροξειδίο (*t*-Bu-OOH) ενώ το βοηθητικό χειρόμορφο μέσο (*chiral auxiliary*) είναι ο (-)-τρυγικός

διαθλυεστέρας, παρουσία του άλατος της ισοπροπυλικής αλκοόλης με τιτά-νιο, $Ti(OPr^i)_4$. Η μετατροπή της παρακάτω ακόρεστης αλκοόλης στο εποξει-δίό της έγινε με απόδοση 95% ως προς το συγκεκριμένο στερεο-ισομερές.



Οι εποξειδώσεις είναι φυσικά πάντα *cis*, αλλά κανονικά γίνονται και από τις δύο πλευρές: στην παραπάνω αντίδραση το οξυγόνο προστίθεται από τη μία μόνο πλευρά του υποστρώματος. Αν η ίδια αντίδραση γίνει με *m*-CPBA, τότε θα προκύψει ρακεμικό μίγμα, εφόσον το οξυγόνο θα προστεθεί με ίσες πιθανότητες και από τις δύο πλευρές του διπλού δεσμού. Παρόμοια, το νορβορνένιο θα δώσει ένα μίγμα εξω- και ενδο-εποξειδίων.

Αλκένια με υποκαταστάτες που έλκουν ηλεκτρόνια (φτωχά σε ηλεκτρονική πυκνότητα), όπως οι συζυγιακές ενόνες, αντιδρούν κατά Michael με αλκαλικό διάλυμα H_2O_2 και το αρχικό προϊόν πυρηνόφιλης προσθήκης κυκλοποιείται ως εξής:

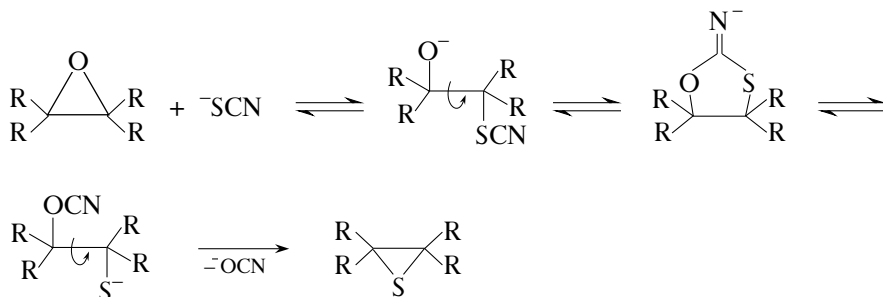


Ένα άλλο οξειδωτικό με υπεροξυ-ομάδα είναι το Oxone[®]. Πρόκειται για ένα σύμπλοκο άλας που αποτελείται από $KHSO_5$, $KHSO_4$ και K_2SO_4 . Το αντιδραστήριο αυτό εποξειδώνει αποτελεσματικά τον καρβονυλικό δεσμό (χωρίς να περιφρονεί και τον αιθυλενικό, αφού απεναντίας προσφέρεται για δύσκολες περιπτώσεις). Τα προϊόντα που σχηματίζονται από τις καρβονυλικές ενώσεις είναι ασταθή διοξிரάνια. Για παράδειγμα, η ακετόνη μετατρέπεται *in situ* στο πολύ αποτελεσματικό διμεθυλοδιοξிரάνιο, που με τη σειρά του είναι εξαιρετικά κατάλληλο για εποξειδώσεις ευαίσθητων διπλών δεσμών.



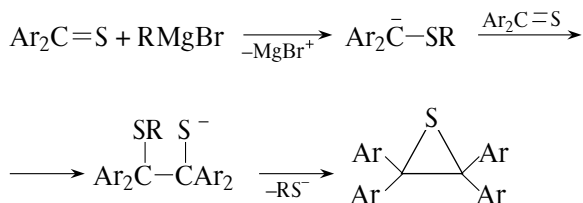
Ας σημειωθεί ότι το διμεθυλοδιοξிரάνιο σε διάλυμα είναι δυνατό να βρίσκεται σε ισορροπία με το ασταθέστερο καρβονυλοξείδιο, $Me_2C^+ - O - O^-$, το οποίο με διάφορα διπολόφιλα αντιδρά ως 1, 3-δίπολο.

Θειούχοι δακτύλιοι. Τα οξιράνια αποτελούν συνήθως τις πρώτες ύλες παρασκευής των θειουρανίων. Με την επίδραση θειοκυανικών (θειοκυανιούχων) αλάτων διανοίγεται αρχικά ο οξιρανικός δακτύλιος, για να επανακυκλοποιηθεί προς ένα σχετικά ασταθές αλλά απομονώσιμο ενδιάμεσο με πενταμελή δακτύλιο (ευνοϊκή διαδικασία 5-Exo-Dig). Στη συνέχεια, ο δακτύλιος αυτός διανοίγεται, οπότε το ισχυρό πυρηνόφιλο κέντρο S^- προσβάλλει τον ηλεκτρονιόφιλο $\beta-C$ και σχηματίζεται το θειουράνιο.

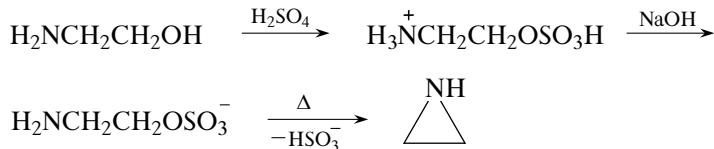


Η ίδια ακολουθία αντιδράσεων παρατηρείται και αν χρησιμοποιήσουμε τη θειουρία, της οποίας το S είναι πολύ καλό πυρηνόφιλο κέντρο.

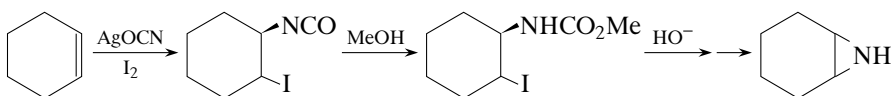
Θειουράνια μπορεί να παρασκευαστούν επίσης με αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης, όπως π.χ. κατ' αναλογία προς τα οξιράνια, από θειοκετόνες και διαζωενώσεις. Οι θειοκετόνες έχουν μία ενδιαφέρουσα ιδιότητα που τις διαφοροποιεί από τις κετόνες: αντιδρούν με καρβανιόντα και δεν προσβάλλεται ο θειοκαρβονυλικός άνθρακας αλλά το θείο (θειόφιλη προσθήκη). Το αποτέλεσμα είναι να αντιδρά περαιτέρω κανονικά το αρχικά σχηματιζόμενο καρβανιόν με αναλλοίωτη θειοκετόνη, υπό σχηματισμό θειουρανίων:



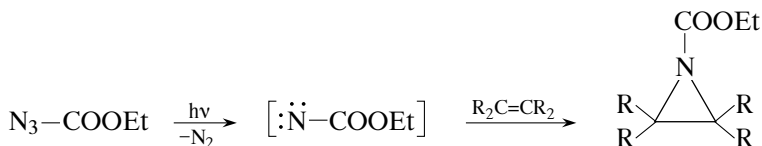
Αζωτούχοι δακτύλιοι. Η μητρική ένωση με ένα άτομο αζώτου, η αζιριδίνη, παρασκευάζεται από την αιθανολαμίνη. Αυτή με θειικό οξύ μετατρέπεται αρχικά στο άλας του όξινου θειικού της εστέρα, από τον οποίο με πυκνό άλκαλι επέρχεται η κυκλοποίηση, αφού προηγουμένως αποσπασθεί το πρωτόνιο της αμμωνιοομάδας, που επιτρέπει στο N να γίνει πυρηνόφιλο.



Μια ανάλογη κυκλοποίηση γίνεται με ηπιότερες συνθήκες από α-ωδο-ουρεθάνες, που παρασκευάζονται εύκολα από αλκένια κατά την επίδραση κυανικού αργύρου και ιωδίου· ο ισοκυανικός εστέρας που σχηματίζεται αρχικά μετατρέπεται με μεθανόλυση στην ουρεθάνη, η οποία σε αλκαλικό περιβάλλον κυκλοποιείται.



Διάφορες αζιριδίνες προκύπτουν από την αντίδραση αλκενίων με αζιδο-παράγωγα, τα οποία φωτοχημικά μετατρέπονται σε νιτρένια, π.χ.

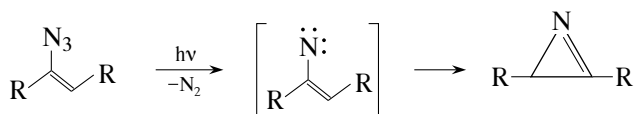


Αξίζει να σημειωθεί ότι όταν το νιτρένιο βρίσκεται στην απλή κατάσταση ($\text{R}-\ddot{\text{N}}$), η αντίδραση είναι σύγχρονη και ως εκ τούτου *cis*-στερεοειδική, ενώ όταν είναι στην τριπλή κατάσταση ($\text{R}-\ddot{\text{N}}\cdot$), τότε μεσολαβούν δίριζες,

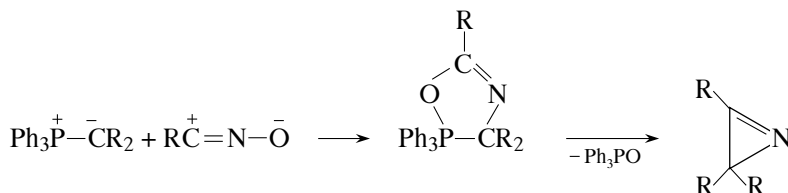
οπότε προκύπτει μίγμα *cis*, *trans*-ισομερών. Το καρβαιοξυ-νιτρένιο, [$\text{N}-\text{COOEt}$], μπορεί επίσης να αντιδράσει και ως 1, 3-δίπολο, οπότε προκύπτουν ενώσεις με πενταμελή δακτύλιο, αποτέλεσμα της 1, 3-διπολικής κυ-

κλοπροσθήκης με το αλκένιο. Η δομή διπόλου είναι: $\text{:}\overset{+}{\text{N}}=\overset{-}{\text{C}} \begin{array}{l} \text{O}^- \\ \text{OEt} \end{array}$.

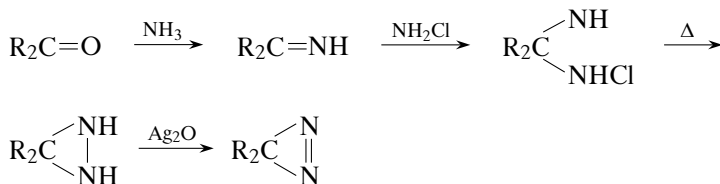
Ο σχηματισμός αζωτούχου δακτυλίου είναι δυνατό να γίνει και ενδομοριακά, κατά τη φωτόλυση βινυλικών αζιδίων, οπότε τα ενδιάμεσα νιτρένια ισομερίζονται προς 1-αζιρίνες.



Οι 1-αζιρίνες σχηματίζονται και με άλλο τρόπο, όπου αποφεύγεται η χρήση των δυνητικά εκρηκτικών αζιδίων. Πρόκειται για την αντίδραση μεταξύ υλιδίων του φωσφόρου και νιτριλοξειδίων: αρχικά σχηματίζεται ένα προϊόν 1, 3-διπολικής κυκλοπροσθήκης, το οποίο με αποβολή τριφαινυλοφωσφινοξειδίου μετατρέπεται στην 1-αζιρίνη.



Οι ακόρεστες 1-διαζιρίνες είναι τα πιο ενδιαφέροντα συστήματα από τους υπόλοιπους τριμελείς δακτύλιους. Είναι ισομερείς προς τις διαζωενώσεις και συμπεριφέρονται ανάλογα κατά τη θέρμανση ή τη φωτόλυση, δηλ. αποβάλλουν άζωτο και μετατρέπονται σε καρβένια. Παρασκευάζονται με οξείδωση των διαζιριδινών, που είναι εύκολα προσίτες, καθώς σχηματίζονται από καρβονυλικές ενώσεις, αμμωνία και χλωραμίνη, ως εξής:

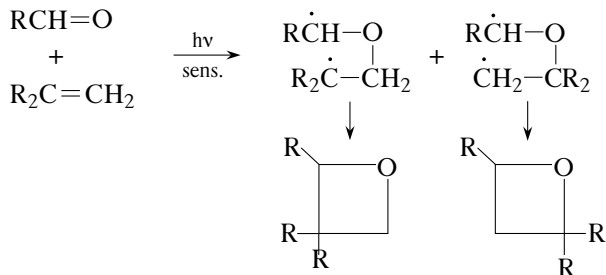


Οι διαζιριδίνες μπορεί να θεωρηθούν ως παράγωγα των καρβονυλικών ενώσεων και της υδραζίνης, προς τα οποία και υδρολύονται σε όξινο περιβάλλον. Αντίθετα, οι 1-διαζιρίνες είναι αζωπαράγωγα και δεν υδρολύονται.

1.3.2 Τετραμελείς Δακτύλιοι

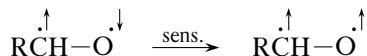
Σε σχέση με τους τριμελείς, οι τετραμελείς δακτύλιοι σχηματίζονται δυσκολότερα κατά τις ενδομοριακές κυκλοποιήσεις, παρόλο που η τάση τους είναι μικρότερη, επειδή τα άτομα που θα σχηματίσουν το νέο δεσμό βρίσκονται σε αρκετά μεγαλύτερες αποστάσεις, ακόμη και στην ευνοϊκότερη διάμορφωση. Οι κυκλοπροσθήκες δεν παρουσιάζουν δυσκολίες.

Οξυγονόχοι δακτύλιοι. Οξετάνια παρασκευάζονται κατά την ακτινοβόληση μίγματος καρβονυλικών ενώσεων και αλκενίων (αντίδραση Paterno - Büchi).



Κανονικά, τόσο τα αλκένια όσο και οι καρβονυλικές ενώσεις είναι από μόνα τους δραστικά σε φωτοχημικές συνθήκες. Τα αλκένια, ανάλογα με τις συνθήκες, ισομερίζονται (trans προς cis και αντίστροφα), θραυσματοποιούνται ή διμερίζονται προς κυκλοβουτάνια. Οι καρβονυλικές ενώσεις έχουν ακόμη πιο πολύπλοκη συμπεριφορά. Για παράδειγμα, οι κετόνες μπορεί, μεταξύ άλλων, να αποβάλουν μονοξειδίο του άνθρακα και να δώσουν αλκάνια ή να μετατραπούν σε κετένες ή και αλδεΐδες· οι μετατροπές αυτές γίνονται μέσω της ακυλο-ρίζας, $\text{RC}=\text{O}$, που σχηματίζεται αρχικά, όταν επικρατεί η ομολυτική σχέση του δεσμού $\text{C}_{\text{sp}^3}-\text{C}_{\text{sp}^2}$. Υπάρχουν πάντως και άλλες δυνατότητες που οδηγούν σε διαφορετικά προϊόντα.

Αν λοιπόν ακτινοβολούσαμε απλώς το μίγμα καρβονυλικών ενώσεων και αλκενίων, τα προϊόντα της αντίδρασης θα ήταν πολυάριθμα. Με τη χρησιμοποίηση όμως ενός ιδιότυπου καταλύτη, τα πράγματα απλουστεύουν. Προσθέτοντας έναν ευαισθητοποιητή (triplet sensitizer), η διεγερμένη καρβονυλική ένωση από την αρχική $n \rightarrow \pi^*$ ηλεκτρονική διέγερση που είναι στην απλή κατάσταση, μεταπίπτει στην τριπλή:

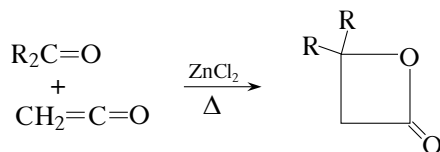


Με τη νέα διεγερμένη της μορφή, η καρβονυλική ένωση αντιδρά με το αλκένιο και δίνει δύο προϊόντα προσθήκης, δίριζες, από τις οποίες η πρώτη είναι σταθερότερη (το ηλεκτρόνιο εντοπίζεται σε τριτοταγές άτομο άνθρακα) και σχηματίζεται κατά προτίμηση (regio-εκλεκτικά). Οι δίριζες στη συνέχεια κυκλοποιούνται προς οξετάνια.

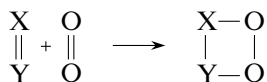
Ως ευαισθητοποιητές χρησιμοποιούνται γενικά ενώσεις που έχουν την ιδιότητα να μεταβαίνουν με ευκολία από την απλή στην τριπλή κατάσταση. Μία τέτοια απλή ένωση είναι η βενζοφαινόνη, PhCOPh . Η αντίδραση Paterno - Büchi γίνεται και ενδομοριακά, π.χ. η 5-εξεν-2-όνη ισομερίζεται σε μεθυλο-δικυκλο[2·2·0]οξαεξάνιο.

Οι οξετανόνες-2 ή β-λακτόνες παρασκευάζονται κάπως ανάλογα, από καρβονυλικές ενώσεις και κετένες, όχι όμως φωτοχημικά αλλά θερμικά. Εί-

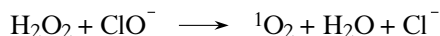
να απαραίτητη η παρουσία οξέων κατά Lewis που ενεργοποιούν την κετένη, αυξάνοντας τον ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα του καρβονυλικού της άνθρακα:



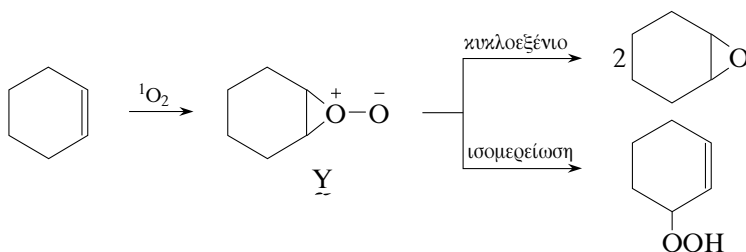
Μια ενδιαφέρουσα φωτοχημική [2+2] κυκλοπροσθήκη παρατηρείται μεταξύ του οξυγόνου στην απλή κατάσταση ($^1\text{O}_2$) και ενώσεων με διπλούς δεσμούς, κατά το γενικό σχήμα:



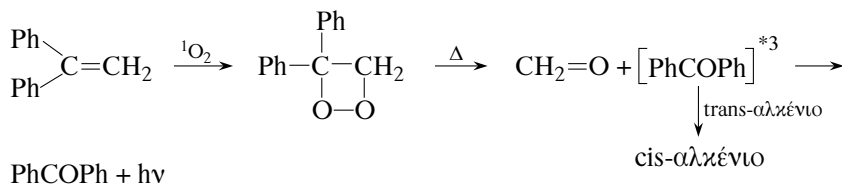
Για να μετατραπεί το «κανονικό» οξυγόνο, που είναι στην τριπλή κατάσταση ($^3\text{O}_2$) στη δραστικότερη μορφή του της απλής κατάστασης πρέπει να φωτοβοληθεί με υπεριώδη ακτινοβολία παρουσία ενός ευαισθητοποιητή. Στην περίπτωση αυτή οι ευαισθητοποιητές είναι διαφορετικοί από εκείνους που χρησιμοποιούνται στην αντίδραση Paterno - Büchi. Κατάλληλος ευαισθητοποιητής για τη μετατροπή του οξυγόνου είναι, μεταξύ άλλων, η τετραφαινυλοπορφυρίνη. Υπάρχουν επίσης και μη φωτοχημικοί τρόποι παραγωγής του $^1\text{O}_2$, ο κυριότερος από τους οποίους είναι η διάσπαση του υπεροξειδίου του υδρογόνου από υποχλωριώδη άλατα:



Τα συνηθισμένα αλκένια δεν αντιδρούν με το $^1\text{O}_2$ κατά το γενικό σχήμα της κυκλοπροσθήκης, αλλά δίνουν κυρίως την αντίδραση ενίου, όπου το προϊόν είναι ένα αλλυλικό υδροϋπεροξειδίο. Ενδιαμέσως σχηματίζεται ένα υπεροξιράνιο (Y), που μετατρέπεται μερικώς σε οξιράνιο, αντιδρώντας με αναλλοίωτο αλκένιο:



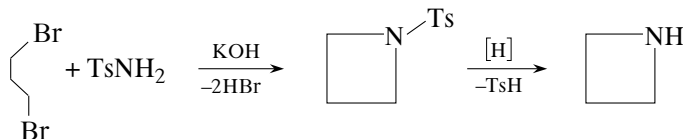
Ο μηχανισμός σχηματισμού των 1,2-διοξετανίων χωρεί, όπως προκύπτει από θεωρητικές μελέτες, είτε μέσω του υπεροξειδανίου είτε μέσω κυκλικής μεταβατικής κατάστασης (σύγχρονος μηχανισμός). Απομονώσιμα 1,2-διοξετάνια σχηματίζονται μόνο από αλκένια πλούσια σε ηλεκτρονική πυκνότητα (ενολαιθέρες και εναμίνες), αλλά είναι γενικώς ασταθή. Κατά την αποσύνθεσή τους μετατρέπονται σε δύο καρβονυλικές ενώσεις, η μία από τις οποίες είναι στην τριπλή κατάσταση και επανέρχεται στη βασική είτε με εκπομπή φωτός (φθορισμός) είτε μεταδίδοντας την επιπλέον της ενέργεια σε κάποιο άλλο μόριο που έχουμε προσθέσει, προκαλώντας μια «φωτοχημική» αντίδραση χωρίς φως. Στο σχήμα που ακολουθεί παρουσιάζονται συνοπτικά τα παραπάνω, με πρώτη ύλη το 1,1-διφαινυλοαιθυλένιο:



Η χημειοφωταύγεια που παρατηρείται σε ορισμένα ζώα (πυγολαμπίδες, πλαγκτόν) οφείλεται στην ενζυματική αποσύνθεση πολύπλοκων 1,2-διοξετανικών παραγώγων.

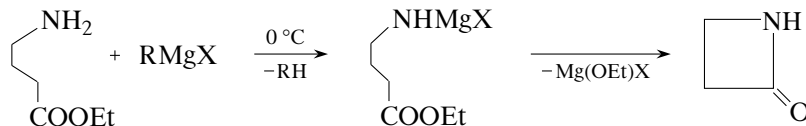
Θειούχοι και αζωτούχοι δακτύλιοι. Τα θειετάνια δεν παρουσιάζουν κάποια ιδιομορφία στην παρασκευή τους. Είναι εύκολο να παρασκευασθεί η μητρική ένωση από 1,3-διβρωμοπροπάνιο και θειούχο νάτριο, σε αραιά διαλύματα, για να αποφευχθεί η διαμοριακή αντίδραση, που θα έδινε αργικά απλά σουλφίδια, $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$, και στη συνέχεια ολιγομερή και πολυμερή.

Η αζετιδίνη παρασκευάζεται με ανάλογο τρόπο, από το 1,3-διβρωμοπροπάνιο και το p-τολουολοσουλφοναμίδιο (TsNH_2). Το σχηματιζόμενο σουλφοναμίδιο της αζετιδίνης δεν υδρολύεται με αλκάλια, αλλά ανάγεται με νάτριο και αλκοόλη:



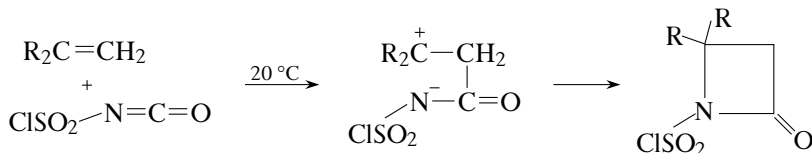
Οι αζετιδίνες-2 ή β-λακτάμες παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον, επειδή ο δακτύλιος αυτός απαντά σε διάφορα αντιβιοτικά, όπως οι πενικιλίνες. Υπάρχουν δύο τρόποι σύνθεσης του αζετιδινονικού δακτύλιου. Ο

πρώτος συνίσταται στην επίδραση οργανομαγνησιακών ενώσεων επί εστέρων β-αμινοξέων:



Η οργανομαγνησιακή ένωση πρέπει να μην έχει τη δυνατότητα να αντιδράσει με το καρβονύλιο του εστέρα. Τέτοιο κατάλληλο αντιδραστήριο είναι το μεσιτυλομαγνησιοβρωμίδιο, όπου $\text{R}=2,4,6$ -τριμεθυλοφαινύλιο.

Ο άλλος τρόπος χρησιμοποιεί αλκένια και ισοκυανικό χλωροσουλφονύλιο. Το δεύτερο ανήκει στα ψευδαλογόνα και η προσθήκη του στο διπλό δεσμό, που γίνεται με ήπιες συνθήκες, χωρεί μέσω ενός ενδιάμεσου εσωτερικού διπλού:



Η αντικατάσταση της ομάδας ClSO_2 από H γίνεται με αναγωγή, χρησιμοποιώντας π.χ. θειοφαινόλη. Με παρόμοιο τρόπο προς τα αλκένια αντιδρούν τα αλλένια, από τον ένα διπλό δεσμό, ενώ ο άλλος παραμένει άθικτος.

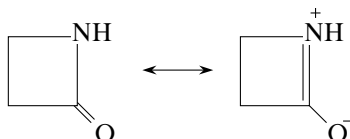
1.4 Φασματοσκοπικές Ιδιότητες

Από τα ηλεκτρονικά φάσματα η μόνη χρήσιμη πληροφορία είναι αυτή που παρέχεται από τους θειούχους δακτυλίους, οι οποίοι απορροφούν ασθενώς ($n \rightarrow \sigma^*$) μεταξύ 260-270 nm (τιμές $\epsilon \sim 40$). Βέβαια, από διαγνωστική άποψη είναι προτιμότερο να βασιστούμε στη μύτη μας, αφού ως σουλφίδια έχουν δυσάρεστη οσμή.



Στους μικρούς δακτυλίους χρειάζεται γενικά περισσότερη ενέργεια για τη δόνηση ενός απλού ή διπλού δεσμού από τα άκυκλα ή κυκλικά με μεγαλύτερους δακτυλίους ανάλογά τους. Έτσι, στα φάσματα IR έχουμε πάντα μεγάλες τιμές απορροφήσεων, όπως φαίνεται για τα οξιράνια:

δόνηση	οξιράνια	αιθέρες
C—H	3050 cm^{-1}	2900 cm^{-1}
C—O	1250 cm^{-1}	1100 cm^{-1}

Τόσο οι β-λακτόνες όσο και οι β-λακτάμες παρουσιάζουν πολύ υψηλές τιμές για την απορρόφηση καρβonyλίου, γύρω στα 1850 cm^{-1} , ενώ σε αντίστοιχα παράγωγα μεγαλύτερων δακτυλίων οι απορροφήσεις παρατηρούνται, όπως και στα άκυκλα παράγωγα, γύρω στα 1750 cm^{-1} . Οι αυξημένες τιμές των μικρών δακτυλίων οφείλονται στη δυσκολία τους από ενεργειακή άποψη να παρουσιάσουν μετατόπιση π ηλεκτρονικής πυκνότητας, όπως διαπιστώνουμε αν επιχειρήσουμε να γράψουμε δομές συντονισμού, αφού ο δακτύλιος θα αποκτούσε τότε ακόμη μεγαλύτερη τάση.



Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ των οξειρανίων μπορεί να συγκριθούν είτε με των αιθέρων είτε με τα κυκλοπροπανικά. Η χημική μετατόπιση παρατηρείται σε μικρότερες τιμές δ, σε σχέση με τους αιθέρες, αλλά μεγαλύτερες σε σχέση με το κυκλοπροπάνιο. Στα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$, οι πυρήνες C οξειρανίου και αιθέρα συντονίζονται στην ίδια τιμή, πολύ μεγαλύτερη από εκείνη των κυκλοπροπανικών.

	CH_3OCH_3	
$^1\text{H}, \delta = 2.6$	3.3	0.3
$^{13}\text{C}, \delta = 5.0$	50	0

Τα φάσματα μαζών των ενώσεων με μικρούς δακτυλίους είναι αρκετά πολύπλοκα και χαρακτηρίζονται από διάφορες μεταθέσεις και διασπάσεις. Για παράδειγμα, το μοριακό ιόν του οξειρανίου ισομερίζεται προς εκείνο της αιθανάλης κι αυτό διασπάται προς φόρμυλο κατιόν και ρίζα μεθυλίου. Η αζιριδίνη δίνει $\text{CH}_2=\text{N}^+=\text{CH}_2$ και $\text{HC}\equiv\text{NH}^+$, ενώ η αζετιδίνη «κόβεται στα δύο», με σχηματισμό $[\text{CH}_2=\text{CH}_2]^{++}$ και $[\text{CH}_2=\text{NH}]^{++}$.

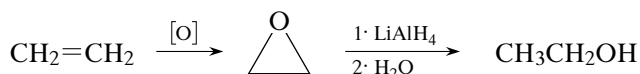
1.5 Χημικές Ιδιότητες

1.5.1 Επίδραση Πυρηνοφίλων Αντιδραστηρίων

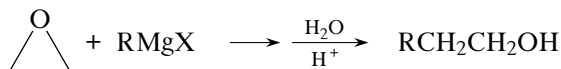
Ενώ στα μη κυκλικά ανάλογα -αιθέρες, σουλφίδια, αμίνες- η αντίδραση με πυρηνόφιλα δεν ευνοείται, στους μικρούς δακτυλίους παρατηρείται σημαντική δραστηριότητα. Η συμπεριφορά αυτή οφείλεται στην τάση των δα-

κτυλίων, η οποία αίρεται με τη διάνοιξη τους προς άκνυλα παράγωγα. Υπάρχει λοιπόν σημαντική κινούσα δύναμη στις αντιδράσεις με πυρηνόφιλα και όπως θα περιέμενε κανείς οι τριμελείς δακτύλιοι είναι οι πιο δραστικοί· από αυτούς το οξιράνιο υπερτερεί, επειδή το οξυγόνο είναι ηλεκτροαρνητικότερο από το θείο και το άζωτο, ώστε ο γειτονικός του άνθρακας έχει περισσότερο ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα.

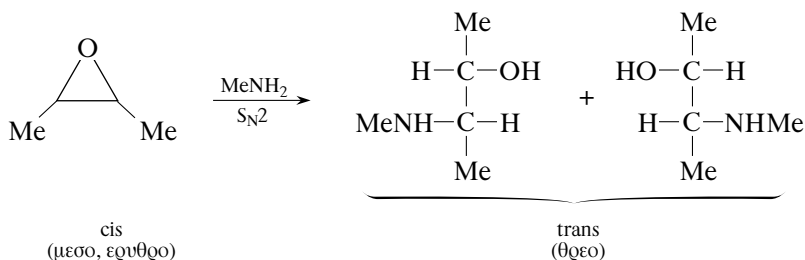
Από τα πιο χρήσιμα αντιδραστήρια είναι το LiAlH_4 , του οποίου το υδρογόνο προσβάλλει με τη μορφή υδριδίου (H^-) εύκολα τα οξιράνια και τα μετατρέπει σε αλκοόλες. Αυτή η αναγωγή επιτρέπει την έμμεση ενυδάτωση των αλκενίων κάτω από σχετικά ήπιες συνθήκες.



Με καυστικό νάτριο τα οξιράνια διανοίγονται προς γλυκόλες (1, 2-διόλες) και με αμμωνία προς αιθανολαμίνη· η δεύτερη αντίδραση μπορεί να συνεχιστεί μέχρι σχηματισμού της τριαιθανολαμίνης, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3$. Με οργανομαγνησιακές καθώς και οργανολιθιακές ενώσεις προκύπτουν παράγωγα της αιθανόλης, π.χ.



Όλες οι αντιδράσεις με πυρηνόφιλα ακολουθούν το μηχανισμό $\text{S}_{\text{N}}2$, με αντι-προσβολή σε σχέση προς το οξυγόνο. Ανάλογα με τους υποκαταστάτες του δακτυλίου σχηματίζονται μίγματα διαστερεομερών, π.χ. το 1,2-cis-διμεθυλο-οξιράνιο θα δώσει με τη μεθυλαμίνη το ρακεμικό μίγμα των θρεο-προϊόντων:

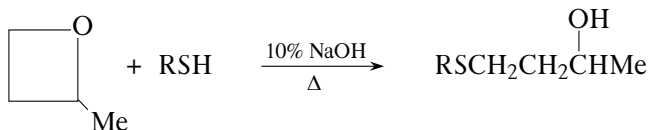


Η διάνοιξη του δακτυλίου στα υποκατεστημένα οξιράνια γίνεται κανονικά με προσβολή στο λιγότερο στερεοχημικά παρεμποδισμένο άτομο άνθρακα. Έτσι, από όλα τα 2-αλκυλοοξιράνια θα προκύψουν κατά κύριο λόγο 2° αλκοόλες, όπως στην αντίδραση με την αζιριδίνη που δρα ως κανονική αμίνη:

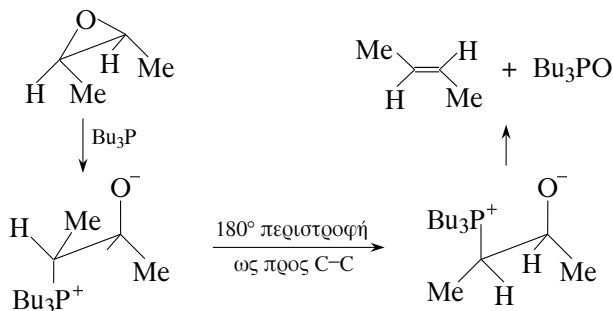


Συχνά πάντως η φύση των υποκαταστατών και του διαλύτη έχουν αποφασιστική σημασία στην έκβαση της αντίδρασης: είναι δυνατό τότε να αλλάξει ο μηχανισμός και να γίνει μονομοριακός (S_N1), όπως για παράδειγμα στο 2,2-διφαινυλο-οξιδριάνιο, το οποίο με πυρηνόφιλα (Nu) δίνει παράγωγα της αιθανόλης, του τύπου $\text{Ph}_2\text{C}(\text{Nu})\text{CH}_2\text{OH}$. Είναι φανερό ότι εδώ οι φαινυλο-ομάδες σταθεροποιούν το ενδιάμεσα σχηματιζόμενο καρβοκατιόν.

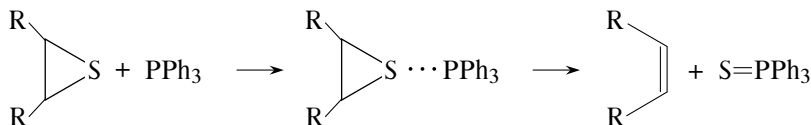
Τα οξετάνια διανοίγονται αρκετά δυσκολότερα από τα οξιδριάνια και χρειάζονται δραστικότερες συνθήκες, όπως φαίνεται από το παρακάτω παράδειγμα. Να σημειωθεί ότι ακριβώς λόγω των δραστικών συνθηκών, είναι εύκολο να αντιδράσουν και τα προϊόντα με το οξετάνιο, οπότε σχηματίζονται πολυμερή.



Ξεχωριστό ενδιαφέρον, παρασκευαστικό και μηχανιστικό, έχουν οι αντιδράσεις οξιδριάνων και θειοδριάνων με τριφαινυλοφωσφίνη, τριβουτυλοφωσφίνη ή και άλλα αντιδραστήρια του τρισθενή φωσφόρου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η απόσπαση του ετεροατόμου και ο σχηματισμός ενός αλκένιου. Επειδή ακολουθείται διαφορετικός μηχανισμός, η στερεοχημεία των προϊόντων διαφέρει: τα *cis*-οξιδριάνια δίνουν *trans*-αλκένια (και αντιστρόφως), ενώ τα *cis*-θειοδριάνια δίνουν *cis*-αλκένια (και *trans* τα *trans*). Η αντίδραση στα οξιδριάνια χωρεί μέσω ενός τετραμελούς ετεροκυκλικού δακτυλίου, η παρουσία του οποίου έχει διαπιστωθεί με φάσματα ^{31}P -NMR (οξαφωσφετάνιο), και είναι στερεοεγκλεπτική. Αρχικά σχηματίζεται ένα εσωτερικό δίπολο, στο οποίο γίνεται περιστροφή 180° γύρω από το δεσμό C-C, ώστε τα φορτισμένα άτομα πλησιάζουν:

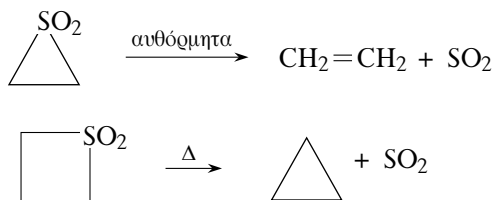


Στα θειράνια η προσβολή από το φωσφόρο γίνεται απευθείας στο θείο· η αντίδραση είναι σύγχρονη και η στεreoχημεία του θειρανίου παραμένει και στο αλκένιο.

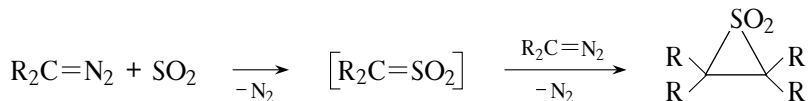


Άλλες αντιδράσεις οξιρανίων με θειούχα πυρηνόφιλα συναντήσαμε στις παρασκευές των θειρανίων.

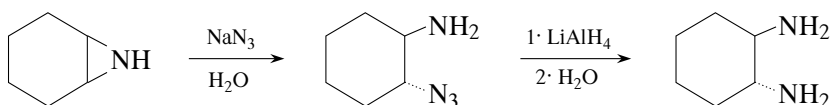
Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η αποβολή του ετεροατόμου είναι μια αντίδραση αρκετά συνηθισμένη, που μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους. Ένας από αυτούς χρησιμοποιεί την οξειδωση θειρανίων και θειετανίων προς τις αντίστοιχες σουλφόνες, οπότε με ήπια θέρμανση αποβάλλεται διοξείδιο του θείου. Τέτοιου είδους αποβολές μικρών και σταθερών μορίων ευνοούνται γενικά στις αντιδράσεις απόσπασης.



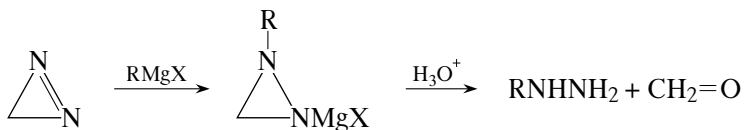
Οι σουλφόνες των θειρανίων είναι γενικά ασταθείς και παρασκευάζονται είτε με οξείδωση των μητρικών ενώσεων είτε από διαζωενώσεις και διοξείδιο του θείου:



Παρασκευαστικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι διανοίξεις των μικρών δακτυλίων από το αζιδο-ανιόν, που έχει πολύ καλό πυρηνόφιλο χαρακτήρα. Τα αζιδο-παραγώγα που σχηματίζονται είναι χρήσιμα, γιατί με αναγωγή μετατρέπονται σε αμίνες, π.χ.

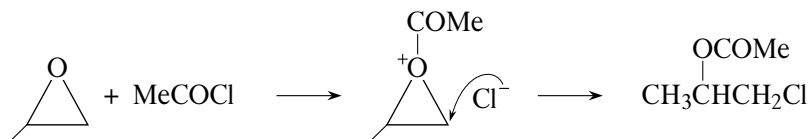


Μια ακόμη αντίδραση με συνθετικές δυνατότητες είναι η επίδραση οργανομαγνησιακών ενώσεων στις διαζιρίνες. Το αλκυλιωμένο προϊόν που σχηματίζεται μπορεί στη συνέχεια να υδρολυθεί προς αλκυλο-υδραζίνη.

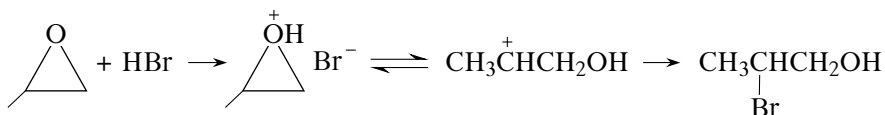


1.5.2 Επίδραση Ηλεκτρονιοφίλων Αντιδραστηρίων

Τα ετεροάτομα O, S και N έχουν όλα πυρηνόφιλο χαρακτήρα, γι' αυτό οι ετεροκυκλικές τους ενώσεις –και όχι μόνο εκείνες με μικρό δακτύλιο– αντιδρούν εύκολα με μια πληθώρα ηλεκτρονιοφίλων. Το πρώτο στάδιο είναι πάντα ο σχηματισμός ενός κατιονικού ενδιάμεσου (παράγωγο -ωνίου, οξώνιο, σουλφώνιο ή αμμώνιο). Στη συνέχεια το ενδιάμεσο αυτό λόγω της μεγάλης τάσης του δακτυλίου διανοίγεται, ακόμη και από ανιόντα με ασθενή πυρηνόφιλο χαρακτήρα, που από μόνα τους δεν είναι σε θέση να διανοίξουν το δακτύλιο. Για παράδειγμα, τα οξιράνια δεν αντιδρούν με το χλωριούχο ανιόν του NaCl, αλλά με το ακετυλχλωρίδιο αντιδρούν ως εξής:



Το οξωνιακό κατιόν, ανάλογα με τις συνθήκες, έχει επίσης τη δυνατότητα προτού αντιδράσει με το πυρηνόφιλο να ισομερισθεί προς ένα άκυκλο καρβοκατιόν. Εφόσον οι υποκαταστάτες διαφέρουν, θα σχηματισθεί το σταθερότερο κατιόν ($3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$). Αυτή η περίπτωση παρατηρείται στην αντίδραση π.χ. του μεθυλο-οξιρανίου με υδροβρώμιο, οπότε σχηματίζεται η 2-βρωμο-1-προπανόλη, ενώ στην παραπάνω αντίδραση του ίδιου οξιρανίου σχηματίστηκε παράγωγο της 2-προπανόλης. Η πορεία της αντίδρασης με το HBr έχει ως εξής:

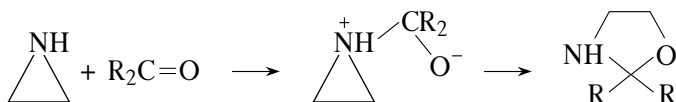


Οι αζιρίνες που έχουν το N ελεύθερο συμπεριφέρονται, όπως ήδη έχουμε δει, ως κανονικές 2° αμίνες. Άλλοτε σχηματίζονται σταθερά παρά-

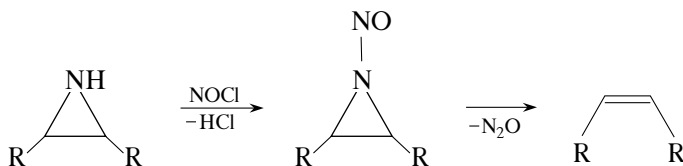
γωγα, ενώ άλλοτε επακολουθεί διάνοιξη του δακτυλίου. Δύο παραδείγματα από κάθε είδος είναι τα ακόλουθα:



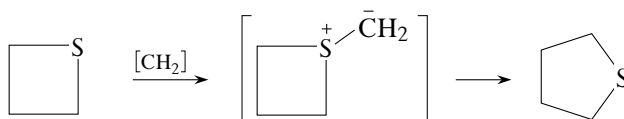
Με καρβονυλικές ενώσεις το ενδιαμέσο δίπολο δε διανοίγεται, αλλά ο δακτύλιος διευρύνεται με εσωτερική πυρηνόφιλη υποκατάσταση και προκύπτει ένα άλλο ετεροκυκλικό παράγωγο που μπορεί να θεωρηθεί ως μεταμφιεσμένη καρβονυλική ένωση. Είναι φανερό ότι μοιάζει με τις κυκλικές ακετάλες και με όξινη υδρόλυση θα μετατραπεί σε κετόνη και αιθανολαμίνη:



Με το νιτροξυλοχλωρίδιο οι αζιριδίνες σχηματίζουν αρχικά νιτροξαμίνες, μικρής σταθερότητας, που αποβάλλουν στη συνέχεια υποξειδίο του αζώτου, με αποτέλεσμα το σχηματισμό αλκενίων, με στερεοειδικότητα:

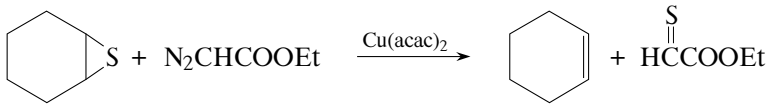


Οι θειούχοι δακτύλιοι αντιδρούν από το S με μια πληθώρα αντιδραστηρίων ηλεκτρονιόφιλου χαρακτήρα. Το θειετάνιο αντιδρά για παράδειγμα με χλώριο και δίνει μέσω ενός χλωροσουλφονιακού άλατος την ένωση $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{SCl}$, δηλ. ένα χλωρίδιο σουλφενικού οξέος (RSOH) που είναι κάπως σταθερότερο από τα οξυγονούχα ανάλογα. Ειδικά με ενώσεις πρόδρομες των καρβενίων, π.χ. το διαζωμεθάνιο, σχηματίζονται σουλφονιακά υλίδια, τα οποία ισομερίζονται με διεύρυνση του δακτυλίου προς θειακυκλοπεντάνια:

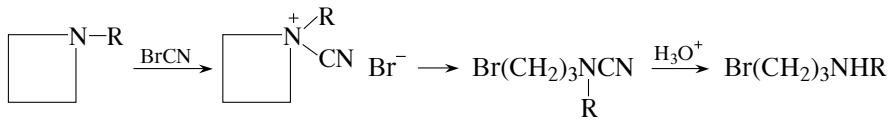


Σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδιαίτερα στα θειράνια, το υλίδιο μπορεί να

διασπαστεί σε αλκένιο, όπως στην παρακάτω αντίδραση, όπου $\text{Cu}(\text{acac})_2$ είναι το σύμπλοκο άλας του χαλκού με την ακετυλοακετόνη:



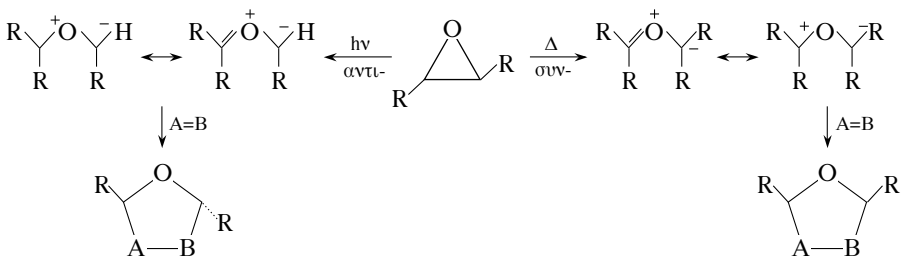
Αζιριδίνες με 3° άτομο N, καθώς και γενικότερα όλες οι 3° αμίνες, αντιδρούν εύκολα με βρωμοκυάνιο, υπό διάνοιξη του δακτύλιου. Το κυαναμίδιο που προκύπτει μπορεί στη συνέχεια με όξινη υδρόλυση και αποκαρβοξυλίωση (αυθόρμητη) να μετατραπεί σε μια 2° αμίνη:



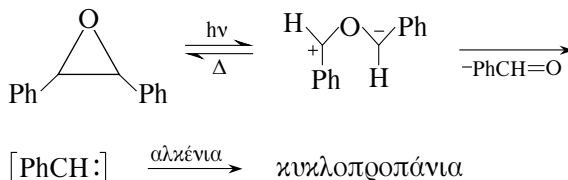
1.5.3 Ειδικές Αντιδράσεις

Οι τριμελείς δακτύλιοι κατά τη θέρμανση μπορεί να υποστούν ομόλυση του δεσμού C-C, οπότε οι δίριζες που σχηματίζονται επανασηματίζουν τον ίδιο δεσμό, αφού όμως έχει προηγηθεί περιστροφή, με αποτέλεσμα cis, trans ισομερείωση, ακριβώς όπως συμβαίνει με φωτοχημικές συνθήκες στα αλκένια.

Οξιράνια με έναν τουλάχιστον ισχυρό δέκτη διανοίγονται επίσης, αλλά ετερολυτικά, κατά την επίδραση φωτός ή θερμοότητας. Τα πολικά ενδιάμεσα συμπεριφέρονται ως 1,3-δίπολα, αντιδρώντας με διάφορα διπολόφιλα. Η στερεοχημεία των προϊόντων εξαρτάται από τις συνθήκες: κατά τη θέρμανση ακολουθείται συν-στροφική διάνοιξη, με αλλαγή της στερεοχημείας. Αντίθετα, κατά την ακτινοβολή ακολουθείται αντιστροφική διάνοιξη χωρίς στερεοχημική μεταβολή. Με ανάλογο τρόπο αντιδρούν και οι υποκατεστημένες από το N αζιριδίνες.

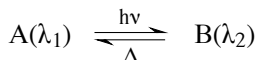


Τα δίπολα που σχηματίζονται ως ενδιάμεσα έχουν τη δυνατότητα να μετατραπούν σε καρβένια, που παγιδεύονται αν έχουμε προσθέσει κατάλληλες ενώσεις. Με αλκένια παρασκευάζονται έτσι κυκλοπροπάνια σε καλές αποδόσεις.



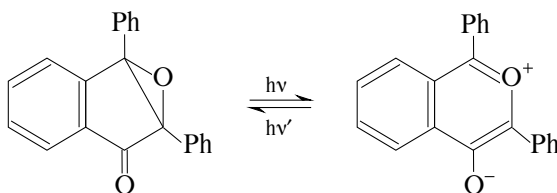
Η παραπάνω αντίδραση έχει μελετηθεί διεξοδικά κι έχει βρεθεί ότι ειδικά το διφαινυλοξιδράνιο σε χαμηλές θερμοκρασίες δίνει ένα δίπολο ερυθρού χρώματος, το οποίο κατά την άνοδο της θερμοκρασίας ξανακλείνει προς το ίδιο οξιδράνιο.

Φαινόμενα αυτού του τύπου, όπου κατά την ακτινοβόληση ενός μορίου επέρχονται δομικές μεταβολές, με αποτέλεσμα τη μεταβολή του ηλεκτρονικού φάσματος και την εμφάνιση χρώματος, έχουν παρατηρηθεί σε αρκετές οργανικές κι ανόργανες ενώσεις. Όταν το χρωματισμένο φωτοπροϊόν κατά την παύση της ακτινοβολίας επανέρχεται αντιστρεπτά στην αρχική κατάσταση, το φαινόμενο ονομάζεται **φωτοχρωμισμός**. Ο φωτοχρωμισμός μπορεί να αποδοθεί σχηματικά ως εξής:

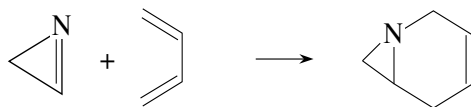


Ο φωτοχρωμισμός βρίσκει πολλές ενδιαφέρουσες εφαρμογές, όπως στα φωτοχρωμικά γυαλιά, που σκουραίνουν κατά την έκθεσή τους στο ηλιακό φως, στη δοσιμετρία ακτινοβολιών, στη φωτογραφική, στους ηλεκτρονικούς υπολογιστές κ.λ.π. Φωτοχρωμικά συστήματα διαθέτουν επίσης οι ζωικοί οργανισμοί (μηχανισμός όρασης) κι οι φυτικοί οργανισμοί (μηχανισμοί φωτοσύνθεσης και φωτοπεριοδισμού).

Ένα κάπως διαφορετικό φωτοχημικό φαινόμενο έχει παρατηρηθεί, όταν αποκαθίσταται φωτοϊσοροπία μεταξύ δύο διαφορετικών μορφών της ίδιας ένωσης, εφόσον το επιτρέπουν τα δομικά της χαρακτηριστικά. Τότε οι δύο μορφές αλληλομετατρέπονται η μία στην άλλη κατά την επίδραση φωτός διαφορετικού μήκους κύματος, π.χ.



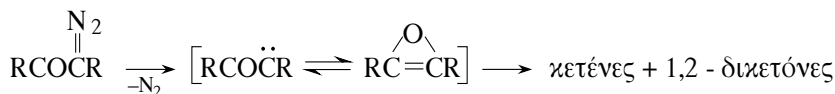
Οι 1-αζιρίνες, που μπορεί να θεωρηθούν και ως βάσεις του Schiff, είναι δραστικές και χρήσιμες ενώσεις. Έχουν διενόφιλο χαρακτήρα και με συζυγιστικά διένια δίνουν την αντίδραση Diels - Alder, με σχηματισμό σταθερών δικυκλικών παραγώγων της αζιριδίνης:



Οι 2-αζιρίνες δεν είναι γνωστές, επειδή είναι αντιαρωματικά συστήματα.

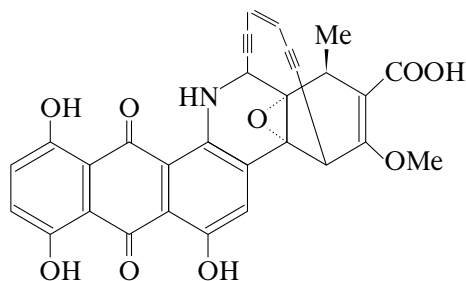
1.6. Παράγωγα

Κατά την οξείδωση αλκινίων με υπεροξεία σχηματίζονται ως ενδιάμεσα οξειρόνια, τα οποία τελικά μετατρέπονται σε κετένες και 1,2-δικετόνες. Τα ίδια ενδιάμεσα προκύπτουν από τις α-διαζωκετόνες, όπου τα κετοκαρβένια που σχηματίζονται αρχικά βρίσκονται σε ισορροπία με τα οξειρόνια, όπως έχει διαπιστωθεί από τη χημική τους συμπεριφορά.

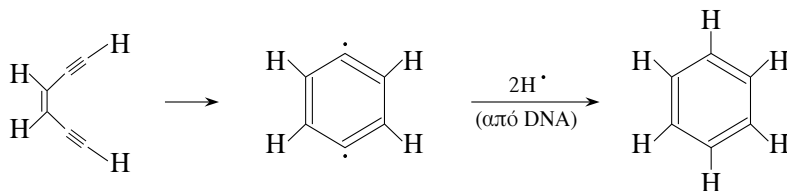


Ενδιαφέρον παρουσιάζουν διάφορα κετο-παράγωγα των μικρών ετεροκυκλικών δακτυλίων, ιδίως λακτόνες και λακτάμες. Τα κετο-οξειρανικά παράγωγα (α-λακτόνες) είναι ασταθή, όταν όμως έχουν ογκώδεις υποκαταστάτες σταθεροποιούνται κάπως, όπως το 3,3-δι-τριπ.βουτυλο-2-κετο-οξειράνιο, που σχηματίζεται με οξονισμό της αντίστοιχης κετένης. Αξίζει να αναφερθεί η πολύ υψηλή καρβονυλική απορρόφησή του, στα 1900 cm^{-1} . Σχετικά σταθερότερες είναι οι α-λακτάμες. Οι δύο αυτές συγγενείς τάξεις ενώσεων συμπεριφέρονται γενικά περισσότερο ως κετοπαράγωγα και λιγότερο ως εστέρες ή αμίδια.

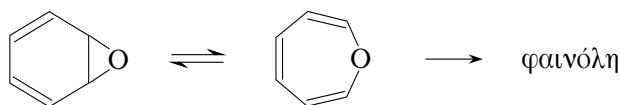
Στη φύση απαντούν αρκετά οξειρανικά παράγωγα, όπως το αντιβιοτικό δυνεμικίνη Α, με αντικαρκινικές επίσης ιδότητες. Το πιο εντυπωσιακό δομικό χαρακτηριστικό του είναι ο ακόρεστος δεκαμελής δακτύλιος, με δύο τριπλούς δεσμούς και ένα διπλό.



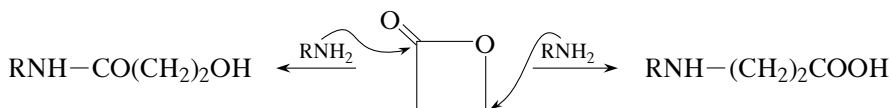
Η αντικαρκινική δράση της δυνεμικίνης και άλλων απλούστερων συνθετικών αναλόγων αποδίδεται στην ικανότητά τους να αφαιρούν άτομα υδρογόνου από τα DNA, προκαλώντας θραύση της έλικάς τους. Η αντίδραση αρχίζει με την επίδραση ενός πυρηνόφιλου, οπότε ο οξειρανικός δακτύλιος διανοίγεται. Τότε η τάση του δεκαμελούς δακτυλίου ελαττώνεται, τα ακραία άτομα C με sp υβριδισμό πλησιάζουν και επέρχεται κυκλοποίηση προς έναν εξαμελή δακτύλιο (1,4-δίρριζα του βενζολίου), που στη συνέχεια αφαιρεί τα H από τα DNA. Στη μητρική ένωση, το *cis*-εξεν-διίνιο, η πορεία αυτή έχει ως εξής:



Κατά τις ενζυματικές αντιδράσεις υδροξυλίωσης των αρωματικών παραγώγων σχηματίζονται οξειράνια («οξειδία του βενζολίου»), τα οποία βρίσκονται σε ισορροπία με τις μονοκυκλικές οξειπίνες.

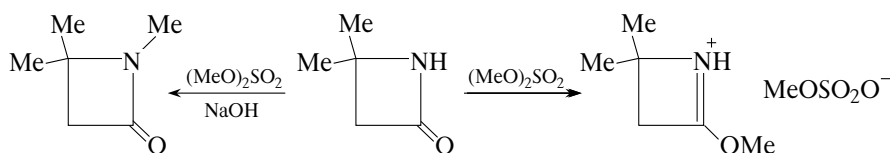


Οι β-λακτόνες, με τετραμελή δακτύλιο, πλησιάζουν περισσότερο στη συμπεριφορά προς τους εστέρες. Στις αντιδράσεις τους με πυρηνόφιλα είναι πιθανό να συμβεί ταυτόχρονα διάνοιξη του δακτυλίου με δύο τρόπους, κατά τους οποίους η αρχική προσβολή παρατηρείται είτε στον sp^2C είτε στον sp^3C . Για παράδειγμα, με αμίνες θα σχηματιστούν τότε υδροξυλιωμένα αμίδια και β-αμινοξέα.

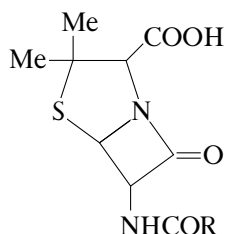


Η θέση προσβολής εξαρτάται κυρίως από το είδος της αμίνης και το διαλύτη. Όταν το άζωτο της αμίνης είναι μαλακό, όπως στην ανιλίνη, προσβάλλει τον επίσης μαλακό C της μεθυλενικής ομάδας σε α-θέση προς το οξυγόνο· όταν είναι σκληρό, όπως στις αλειφατικές αμίνες, προσβάλλει το σκληρό καρβονυλικό άνθρακα. Με την υδατική αμμωνία το οξετάνιο δίνει υδροξυαμίδιο, ενώ αμμωνία σε απρωτικούς διαλύτες οδηγεί στο σχηματισμό του αμινοπροπανοϊκού οξέος. Ανάλογα με την αμινόλυση χωρεί επίσης η αλκοόλυση και η υδρόλυση. Στην τελευταία τα προϊόντα είναι τα ίδια, το 3-υδροξυπροπανοϊκό οξύ, εφόσον πρόκειται για τη μητρική οξετανόνη. Σε τέτοιες περιπτώσεις οι μηχανιστικές μελέτες προϋποθέτουν τη χρήση H_2O ¹⁸.

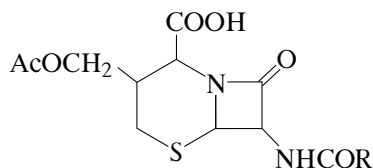
Οι β-λακτάμες μοιάζουν στη συμπεριφορά με τις β-λακτόνες, αλλά έχουν και τις ιδιομορφίες τους. Για παράδειγμα, με αλκυλιωτικά μέσα, ανάλογα με τις συνθήκες, προκύπτουν N- ή O-αλκυλοπαράγωγα:



Οι ιδιότητες των β-λακταμών έχουν μελετηθεί διεξοδικά, επειδή το πρώτο αντιβιοτικό που απομονώθηκε, η πενικιλίνη, έχει β-λακταμικό δακτύλιο. Μια άλλη κατηγορία συγγενών αντιβιοτικών, οι κεφαλοσπορίνες, έχουν επίσης τον ίδιο δακτύλιο.



πενικιλίνες



κεφαλοσπορίνες

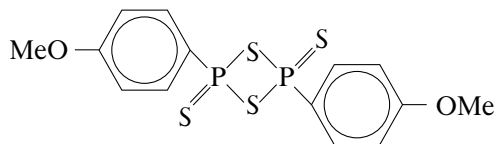
Η πρώτη ανακοίνωση για τη δράση της πενικιλίνης έγινε από τον Fleming, το 1929. Οι θεραπευτικές της ιδιότητες in vivo διαπιστώθηκαν το 1940 από τους Florey και Chain, που την απομόνωσαν σε ακάθαρτη μορφή από το

μύκητα *Penicillium notatum*. Από τότε η πενικιλίνη άρχισε να παράγεται σε βιομηχανική κλίμακα, από καλλιέργειες νέων μορφών (στελέχη) του μύκητα, που συνθέτουν πενικιλίνη σε μεγάλες ποσότητες. Η παραλαβή της πενικιλίνης βασίζεται σε εκχυλίσεις με ψυχρούς διαλύτες, λόγω της μεγάλης ευαισθησίας του μορίου. Στο εμπόριο φέρεται ως άλας, που είναι σταθερότερο, ιδίως στην κρυσταλλική μορφή.

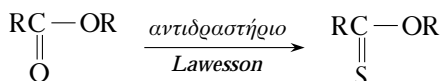
Οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες, που παράγονται από άλλους μύκητες, δρουν παρεμποδίζοντας τη σύνθεση των κυτταρικών τοιχωμάτων των βακτηρίων. Οι έρευνες στη χημεία και βιοχημεία αυτών των αντιβιοτικών συνεχίζονται αμείωτες, ιδίως απο τότε που διαπιστώθηκε ότι ορισμένα βακτήρια εμφανίζουν στελέχη ανθεκτικά στη δράση των αντιβιοτικών. Η ανθεκτικότητα αυτή οφείλεται στην ικανότητα των βακτηρίων να παράγουν το ένζυμο πενικιλάση, που υδρολύει το λακταμικό δακτύλιο.

Υπάρχουν πολλά είδη πενικιλίνης, ανάλογα με την ομάδα R (ο μητρικός δακτύλιος ονομάζεται penam, ενώ της κεφαλοσπορίνης cephem). Η πιο διαδεδομένη πενικιλίνη υπήρξε η πενικιλίνη G, όπου $R=C_6H_5CH_2$. Τελευταία οι φυσικές πενικιλίνες έχουν εκτοπισθεί από τις δραστηκότερες ημισυνθετικές. Αυτές παρασκευάζονται ως εξής: πρώτα υδρολύεται ενζυματικά η πενικιλίνη, οπότε απομακρύνεται η ακυλο-ομάδα· η πενικιλαμίνη που προκύπτει ακυλιώνεται χημικά με κατάλληλα ακυλιωτικά μέσα. Η συνθετική παρασκευή της πενικιλίνης (Sheehan) θεωρείται σπουδαίο επίτευγμα, χωρίς όμως πρακτικό ενδιαφέρον.

Ένα συνθετικό ετεροκυκλικό παράγωγο χωρίς άνθρακα στο δακτύλιο είναι το αντιδραστήριο του Lawesson. Παρασκευάζεται κατά τη θέρμανση ανισόλης (μεθοξυβενζόλιο), φωσφόρου και θείου και η χρησιμότητά του έγκειται στην ικανότητά του να μετατρέπει με ευκολία διάφορες καρβονυλικές ενώσεις σε θειοκαρβονυλικές.



αντιδραστήριο *Lawesson*



Η παραπάνω μετατροπή, δηλ. ενός εστέρα σε θειονεστέρα, έχει σημασία γιατί αν στη συνέχεια επιδράσουμε με νικέλιο κατά Raney, ο θειονεστέρας ανάγεται σε αιθέρα, RCH_2OR .

Οι διμερείς μορφές των θειοκετονών είναι παράγωγα του 1,3-διθειετα-

νίου. Η μητρική ένωση έχει αποτελέσει αντικείμενο λεπτομερειακών μελετών ως προς την οξειδωσή της, που μπορεί να δώσει και τα έξι δυνατά προϊόντα. Το πλήρως οξειδωμένο 1,3-διθειετάνιο είναι η δι σουλφόνη του, που προκύπτει επίσης από το διμερισμό του απλούστατου σουλφενίου, $\text{CH}_2=\text{SO}_2$, που με τη σειρά του σχηματίζεται ως ασταθές ενδιάμεσο κατά την απόσπαση υδρογλωρίου από το χλωρίδιο του μεθανοσουλφονικού οξέος.

Το δακρυγόνιο συστατικό του κρεμμυδιού είναι το σουλφοξείδιο της προπανοθειιάλης. Κατά την παραμονή διμερίζεται προς ένα 1,2-διθειετανικό παράγωγο, ως εξής:

